(全12頁)

昭和49年 4 月.18日

題 (4) (特許法第38 既ただし留) の規定による特許出國)

19 日本国特許庁

# 公開特許公報

庁 長 官 斎藤英雄 殿

- **芳香族アミドカルポン酸の製法** 発明の名称 特許約束の範囲に記載された発明の数
- 2. - ローロックマー ポッカー ロック 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1

対対の対対三郎 Ħ (ほか7名)

- ツセイ薬品工業株式会社 代表者
- 理 代 4.

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土鼠ビル5階 明 形

話 (571) 9 9 2 0 番

添付貨類の目録



49-043676



方案 

١.,

①特開昭 51 - 1439

昭51. (1976) 1.8 43公開日

②1)特願昭 49-43676

昭49. (1974) 4.18 22出願日

審査請求 未請求

庁内整理番号 6855 44 7169 44 7330 43 6532 44 7043 44

## 62日本分類

16 C64 D/ DYZ E38

E41 2 行刑簿

51 Int. C1<sup>2</sup>.

C076103/78 C070317/601 A 61K 31/195 A61K 31/22 A61K 31/36 C070309/12

坍 細

発測の名称

芳香族アミドカルボン酸の製法

- 特許請求の範囲
  - 一般式 **(1)**

$$(X)_{n} = \begin{bmatrix} R_{5} & R_{4} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ R_{1} & R_{2} \end{bmatrix}$$
 (1)

(式中のR1とR2はそれぞれ水溶原子または低級 アルキル基であり、RsとR4はそれぞれ水素原子 または低級アルキル基であるか、あるいは両者で 化学結合を形成するものであり、又はハロゲン原 子、水浚基、低級アシルオキシ基、直頭状または 分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級ア ルコキシまたは低級アルケニルオキシ菇あるいは 選状アルキル菇であり、¥は水器原子またはアル カリ金属であり、nは答または1~3の密数であ り、×が1個の低級アルキル、低級アルケニル、 低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基で ある場合は両者が結合して堰を形成することがで きる)

で表わされる芳香俠アミド誘導体と、一般式 2 - アルキレン - COOR5

(式中の2は酸残菇であり、アルキレンは直鎖状 または分枝状のアルキレン基であり、R5 は水素 原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環 状エーテル基の中から選ばれるカルポキシル基の 保護基である)

で表わされる脂肪族カルポン酸またはそのエス テルとを反応させ、所望に応じその生成物を塩に 変えることを特徴とする一般式

$$(X) = \begin{cases} R_3 & R_4 \\ \vdots & \vdots \\ C - C - CONH \\ R_1 & R_2 \end{cases}$$

$$(B)$$

(式中の R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>5</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>,X,n およびアルキレン は前配と同じ意味をもつ)

て袋わされる芳香族アミドカルボン鍛またはそ のエステルまたはその塩の製造方法。

で装わされる芳香族アミト誘導体と、一般式 2 - アルキレン - COOR5 (I) (式中の 2 は酸残基であり、アルキレンは直鎖状

· -3-

これまで抗原抗体反応により悲起されるケミカルメジェーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤 してはジンシウムクロモグリケートが知られているが、このもの経口投与では全く薬効が測待できないため、その利用分野に制限があつた。したがつて経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬品の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本説明により得られる新規な芳香族アミドカルボン敏誘導体は経口投与によりアレルギー性疾患を治療しうる有用な化合物である。

本発明の目的化合物は、一般式

$$(X)_{n} = \begin{pmatrix} R_{5} R_{4} \\ I & I \\ C - C - C \cdot O N H \\ I & I \\ R_{1} R_{2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C & O & N H \\ O & -7 \text{ NPV} - COOR_{5} \end{pmatrix}$$

(式中の $R_1$  と  $R_2$  はそれぞれ水衆原子または低級アルキル落、 $R_5$  と  $R_4$  はそれぞれ水衆原子または低級アルキル孫であるか、あるいは両者で化学結合を形成するものであり、 $R_5$  は水衆原子または炭化水衆

特勝 駅51-1439(2)または分枝状のアルキレン基であり、Rs は水器原子または炭化水素基、磁換炭化水素素および環状エーテル基の中から退ばれるカルボキシル基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルボン激またはそのエステルとを反応させ、次いで常法に従いカルボキシル素の保護港を脱離させ、さらに所望に応じその 生成物を塩に変えることを特徴とする

#### 一般式

$$(X) = \begin{pmatrix} R_3 & R_4 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ C & C & C & C & N \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ R_1 & R_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} B' \\ 0 & -7 & N \neq V \\ -2000 & H \end{pmatrix}$$

(式中の R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, n およびアルキレン は前紀と同じ意味をもつ)

#### 3. 発明の詳細な説明

本発明は楽理作用を有する新規な芳程成プミッカルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

-4-

基、 置換炭化水器基本よび環状エーテル基の N X は 5 選ばれるカルボキシル基の保護店であり、 X は で が で 原子、 水 敷 基、低級 ア シルオキシ 基、 直 銀状または分 枝状の低級 ア ル ナール は で あり、 ロ は 響また は で の 整 数 で あり、 X が 2 個の 低級 ア ル ナール な 任級 ア ル ケール、 低級 ア ル カーン 基を示す 場合は 両者 が 結合して る を 状のアルキレン 基である)

で扱わされる芳香族アミドカルボン酸、そのエステルまたはその塩であり、これらはいずれも文献未載の新規化合物である。

本発明に従えば、

#### 一般式

$$(X)_{n}^{R_{5}} = \begin{pmatrix} R_{5} & R_{4} \\ I & I \\ C - C - C - C & O & N & H \\ I & I & R_{2} \end{pmatrix} O Y \qquad (1)$$

- 5 -

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式 2-アルキレン-COOR。 (I)

(式中の2は酸残基であり、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、R5 は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基 および 選状エーテル 基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基である)

-7-

で表わされるアミノフェノールとを反応させると とにより製造することができる。

たとえば前記一般式(N)の芳香族カルボン酸の 反応性官能的誘導体として酸クロリドを用い、と れを一般式(V)のアミノフェノールと反応させる 場合には、不活性溶媒中、塩基性物質の存在下で 両者を接触させ、所要時間加熱反応させ、反応混 合物を減圧下避縮し、残留物を水中に注ぎ、次い で鉱酸を加えて酸性とし、析出した結晶を口別し、 適当な溶媒より再結晶するととにより、容易に前 記一般式(I)の化合物を製造することができる。 この際用いる不活性溶媒としてはクコロホルム、 メチレンクロリド、アセトン、ペンゼン、トルエ ン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチル ホルムアミドなどが適当である。塩基性物質とし てはトリエチルアミン、ピリジン、 N,N - ジメチ ルアニリンなどの有破消三塩基や、炭酸ナトリウ ム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水 **岩カリウムなどの無威塩基が用いられる。** 

一般式(11)で汲わされる出発原科としては、ハ

特別 昭51-1439 (3)

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応し常法を用いてカルボキシル基の保護基を脱離させ、またその生成物を塩に変えることにより、目的化合物を得ることができる。

本発明において出発原料として用いられる前記 一般式 (I) の芳香族アミド誘導体は新規化合物で あり、たとえば一般式

$$(X) = \begin{cases} R_{5} & R_{4} \\ \vdots & C - C = C = 0 \end{cases}$$

$$(X) = \begin{cases} R_{5} & R_{4} \\ \vdots & R_{5} \\ R_{1} & R_{2} \end{cases}$$

(式中の R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X および n は前記と同じ意味をもつ)

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応 性官能的誘導体と、一般式

-8-

ロゲン化水果酸、スルホン酸、硫酸のような液質、 基で置換されたアルカン酸またはそのエステルが 用いられるが、これらはいずれも既知の化合物で あり、既知方法により製造することができる。ハ ロゲン化水素酸残基としては、塩素、臭素、ヨウ 素などがあるが、特にヨウ素が好ましい。また、 スルホン酸残基としては、ベンゼンスルホン酸や パラトルエンスルホン酸の残基がある。

本発明におけるフェノール性水酸基のアルキル 化反応は、それ自体公知の方法を用いて行をうと とができる。

本発明方法を好適に実施するには一般式(I)の化合物を基準として10~50倍量のメチルエチルケトンに1~5倍モルの無水炭酸カリウムを懸濁し、これに一般式(I)の化合物と一般式(I)の化合物を加え加熱遠流下3時間から12時間反応させる。反応生成物を口過後、口液を濃縮し残留

$$(X)_{n} = \begin{bmatrix} -C = C - C & 0 & N & H \\ I & I & I \\ R_{1} & R_{2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -7 & N + V & V - C & 0 & 0 \\ 0 & -7 & N + V & V - C & 0 & 0 \\$$

-11-

(式中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X, n および アルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる化合物を製造し、次いでこれを選元 してもよい。

得られた化合物(m)のカルボキシ基は常法に従い返薬品として許容できる塩とすることができる。たとえば、化合物(m)のアルコール溶液にこれと当量のカセインーダの水溶液を加え適当な時間加温することにより、容易にナトリウム塩とすることができる。また、一般式(n)のエステルを出発原料として用いるときはその加水分解の操作により塩をつくることができる。

本発明によつて得られる芳香族アミド誘導体は抗原抗体反応によつて意起される効果に対して特別の作用を有している。すなわち、アレルギーに起因する疾患の治療薬として広く使用することができる。

特別 昭51-1439 (4)

物を飲、塩基で処理し、必要あればエスチル基を 常法に従つて除去し、塩酸で収性とし折出した結 晶を口取し適当な有級容媒から再結晶し目的物を 供る。

本発明方法においては、一般式(I) で表わされる出発原料中のYが水素原子であるものの代りに、Yがアルカリ金属のものすなわちフェノラートを用いることができる。このフェノラートは反応中に生成させてもよい。

本発明の目的化合物の中のヒドロケイ皮酸誘導体、すなわち一般式

(式中の R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub>, X , n および アルキレンは 前配と同じ意味をもつ )

で表わされる化合物を製造する場合は、対応する 出発原科を用いて直接に製造してもよいし、また 最初に対応するケイ皮破誘導体、すなわち一般式

-12-

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。なお、各実施例中における生成物の触点はいずれも未補正である。

#### 参考例

ジオキサン100mlとピリジン10mlとの混合物中に、3・4・ジメトキシケイ皮酸クロリド
2・39と3・アミノフエノール1・19とを加え、
2時間加熱湿流させる。次いで反応混合物を減圧
下に緩縮し、残留物を少量のエタノールに溶かし
て氷水中に注ぎ、塩酸により酸性にすると、結晶が折出してくる。これを口別し、エタノールと水の混合物より再結晶させることにより、融点211~214℃のN~(3-ヒドロキシフエニル)~31・4-ジメトキシケイ皮酸アミド1・89を得た。

同じようにして、対応する出発原料を用い次の 化合物を製造することができた。

										•	19 17	
	n	<b>x</b>	R,	l R		R F	₹4	水酸基の位置		点 飯	(C)	再結晶 卷碟
•	2	3' -OMe , 4' -OMe	Н	i <sub>H</sub>	•	結 合	•	3	2	11~21	u	含水アシコール
÷	2	3 —ОМз , 4 —ОМе	Н	ļН		結 合	. :	2	1	35~/3	8	含水アルコール
	2	3'-OMe , 4'-OMe	Мө	Н	:	絽 合	. !	4	1	97~20	0	含水アルコール
!	2	3' -OMe , 4' -O·n-Pr	H	. H		結 合	•	2 [	1	45~14	7	含水アルコール
	1	$\psi' = i - pr$	Н	H		店 合	-	2	1	61~16	3 :	含水アルコール
i	/	<i>4⁴</i> − Me .	н	н		結 合	•	4	2	5/~25	. 5	含水アルコール i
	,	4' - Me	H	Н		a . H		4	,	92~19	5	含水アルコール
	,		н	; н		結 合	•	4	2	22~22	: 5	含水アルコール
	1		н	. Н		岩 合	•	2	2	15~216	. 5	含水アルコール
	2	3. 4-メチレンジオキシ	H	Ме		结 今	•	4	1	53~/5	!	含水アルコール
	1	<b>ダーシクコヘキシル</b>	Н	Н		结 合	•	4	z	5 4 ~ 2 5	6	含水アルコール
:	2	3', 4'ートリメチレン	Н	. н		結 合	•	4	2	38~24	. 3	含水アルコール
:	2	3' - OMe , 4' - OMe	Н	Н		н. н		2	1	33~/3	5	含水アルコール
į	2	3' - OMe , 4' - OMe	н	H		結 合	•	4	1	8 4~18	9	含水アルコール
:	3	ヹ , 4, 5-トリメトキシ	н	н		結 合		4	1	00~10	5	含水アルコール
٠	/	$4' - OCH_2C(CH_5) = CH_2$	H	Н		若 合	•	4	1	88~19	. 2	含水アルコール
	1	4'-OCH2CH=CH2	H	H		結 合	-	4	2	01~20	5	含水アルコール
	2	$\mathcal{J} - CH_2CH = CH_2$ , $\mathcal{L} - OH$	н	H		結 合		4	1	95~20	0	含水アルコール
	.2	$3'-CH_2C(CH_5)=CH_2$ , $4'-OH$	H	H		柒 合	•	4	2	07~2/	2	含水アルコール
÷	0		мө	H		結 合	•	4	1	8 2~1.8	4	含水アルコール
į	0		H	ᅿ		結 合	•	4	2.	10~21	5	含水アルコール
:	/	# - Cl	Мө	H		結 合	•	<b>4</b> .	/	86~19	' /	含水アルコール
	1	ω' — OMe	M B	H		結 合		4	/	64~17	0	含水アルコール
	2	4'-0COCH <sub>5</sub> , 3'-0Me	н	Н		結 合	•	3		93~ 9	6	含水アルコール
ı	2	J'-CH2CH=CH2, 4-OM9	ä	I H		結 合	٠ ,	. 4	/	4.8~/5	<b>.</b>	含水アルコール・
	2	J'-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>5</sub> )=CH <sub>2</sub> .4'-OMe	H	н	i	結 合	•	4	/	63~16	6	含水アルコール

-15-

実施例 /

サー(サーメチルシンナモイルアミノ)-フェノール 1.3 g、ヨウ化ナトリウム 0.8 g、αープロムプロピオン酸エチル 0.9 gをメチルエチルケトン 5 0 ml に容解し、無水炭酸カリウム 0.8 gを加えてかきまぜながら 2 0 時間加熱 遺流する。

反応液を冷却後口過し口液を澱 縮する。残留物を10%水酸化ナトリウム水溶液10ml、エタノール10ml中で加温し加水分解する。

反応液を氷ー塩酸中に注ぐと結晶が折出する。 結晶を ロ取し含水アルコールより再結晶しα - ( 4 - ( 4 - メチルシンナモイルアミノ ) フェノキ シ ] プロピオン酸 0.3 9 を得る。 融点 2 0 0 ~ 2 0 4 ℃。 このものの特性を以下に示す。

赤外線吸収スペクトル(KBr)

VCO /725, /655cm-1

元素分价値 C19H19O4Nとして

C H N 実測値 70・/4 5・89 4・3/ 計算値 70・28 5・96 4・/4 核磁気共鳴スペクトル (db-DMSO,90MHZ)

δ 1.35 (d, 3H, メチル基水紧)

2.33 (B. 3H, 芳香堰置換メチル基水紫)

3.15 (q, /H, メチン基水索)

6.17~7.78 (m,10H, オレフイン,芳香環水器)

10.7 (8.14,カルボン酸水素)

このようにして得たα-[«-(ダーメチルシンナモイルアミノ)フェノキシ]プロピオン酸をアルコールに溶解し、これと当量の水蛟化ナトリウムを加え30分間加温する。波圧下で濃縮し、残留物を少量のアルコールに溶かし、エーテルを加える。 忻出する結晶をロ取しα-[«-( «- メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ]ブロピオン酸のナトリウム塩を得る。

実施例 2

ュー ( ゔ . ザージメトキシンンナモイルアミノ ) . フェノール 1 8 、ヨウ化ナトリウム 0.5 8 、プロム酢酸エチル 0.5 5 8 をメチルエチルケトン 5 0 ml に溶解し、無水炭酸カリウム 0.5 8 を加えてかきまぜなが 5 4 0 時間加熱強流する。反応液を冷

特別 昭51-1439 (6)

却後ロ過し、ロ液を機縮すると黄色曲状物が得られる。このものに10多水酸化ナトリウム水溶液中で加温し加水分解し次いで反応液を氷水中に注ぎ塩酸で酸性とする。析出結晶をロ取し含水アルコールより再結晶するとユー(ゴ・ダージメトキシシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸の19を得る。 破点168~110℃。 このものの他の特性を以下に示す。

赤外線吸収スペクトル(KBr)

ν<sub>CO</sub> / 735, / 650cm<sup>-1</sup>

元素分析値 O19H19O6N として

C H N

計算値 63.96 5.43 3.74

**返測値 63.86 5.36 3.92** 

核磁気共鳴スペクトル (d6-DMSO,90MHZ)

8 3.80.3.82 (B.B. 3H. 3H. メトキシ基水紫)

4.80 (B. 2H, メチレン基水素)

6.90~8.30 (m, 9H, オレフイン芳香塩水素)

9.2 (B, /H, カルボン酸水素)

とのようにして得た 3 - ( ゔ , ゼージメトキシシンナモイルアミノ) フェノキシ酢酸をアルコール溶液に溶解し、とれと当血の水酸化ナトリウムを加え3 0 分間加温する。 減圧下で避縮し、 残留物にエタノールを加え溶解しこれにエーテルを加え、 折出する結晶を口取し 3 - ( ゔ , ゼージメトキンシンナモイルアミノ) フェノキン酢酸のナトリウム塩を得る。

#### 寒施例3

前記参考例で得た化合物を原料として用い、前記各実施例と同様の操作により、以下の化合物を 製造することができた。

-19-

-18-

n	x	R,	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub> ,	R <sub>4</sub>	į	アルキレン	. 結合位置	i独	热	<b>ය</b> ්	再結晶容媒
2 3 - OMB .	w-ONe	H	н	結	合	:	-CH2-	3	160	0~16	5	含水アルコール
2 3'- OMe .	4 - OMe	Мө	н	· 末5	合	:		4	163	5~16	8	含水アルコール
2 3-OMB .	# - 0 · n-Pr	H	H	盐	合	!		. 2	9 (	6~ 9	9	含水アルコール
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	i-Pr	H	. н	結	合			2	1.4	8~15	2	含水アルコール
w-	Мө	H	н	н,	H			4 .	. /8	8~18	9	含水アルコール
1 -	Cl	H	н	桔	合		•	2	, 18.	2~/8	7	含水アルコール
2 3,4-14	レンジオキシ	H	Мө	北与	合		•	4	16	7~/7	0	含水アルコール
1 4-200-	トキシル	н	H	錯	合		•	4	22	<i>4</i> ∼ 2 2	6	含水アルコール。
<i>3′. 4′</i> − トリ	メチレン	Ħ	н	耤	合		. •	4	19	0~19	5	含水アルコール
<i>₃ 3</i> – 0Me .	4 - OMe :	н	H	н	. н		•	٠.2	11	7~/2	0	含水アルコール .
3 2.4.5-1	リメトキシ	H	н	結	合		•	4	21	3~2/	8	含水アルコール
/ 4'- OCH 2 C	(Me)=CH <sub>2</sub>	H	H	袖	合			<b>4</b> ·	19	7~19	9	含水アルコール
/ 4-OCH2C	H=CH <sub>2</sub>	H	н	結	合	•		4	2/.	3~2/	6	含水アルコール
2 3 - CH2 CH	=CH <sub>2</sub> . 4 - OMe	H	H	私	合		•	4	19	7~20	/	含水アルコール
3 - CH2C(	Ме)=СН₂, 4'-ОМе	H	H	結	含			.4	15	7~16	0	含水アルコール
0		H	н	結	合			4	18	5~19	0	含水アルコール
/	Cl	Мө	. н	結	合	•	•	4	- 2/.	5~2/	7	含水アルコール
/ u' -	OMe	Мө	н	結	合		•	. 4		7~/7	-	含水アルコール
2 4'- OCOCH	15 . 3' - OMe	н	j н	란채	合			3	, 49	₹~ ~£	4	含水アルコール
1 J - OMe .	¢' - OMe	н :	' н	結	合		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	4	18	5~19	<b>o</b> .:	含水アルコール .
1 . 4-	Ме	i H	В	黏	合		-(OH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4	17	3~17	6	含水アルコール
2 3'-0 Mb.	¢' − OMe	н	H	結	合	:	-CH(CH <sub>5</sub> )-	<u>;</u> 3	•	8~20	_	含水アルコール
2 3-0Me.	¢' − 0H	н	H	精	含	•	-CH <sub>2</sub> -	3	1 28	3~/4	<del>-</del> ë ¦	含水アルコール

-20-

4 前記以外の発明者

長野県岡谷市湊10番地の4

長野県松本市笹部南原1128番地の1

タ 欣

長野県松本市寿台2丁目9番2号

が一直

長野県松本市大字島立1,712番地

\*

長野県塩尻市大字広丘吉田 2,5 2 5番地

デナジブズ トヨッナマラ デナジオタカ 長野県南安曼郡豊科町大字南穂高 2,6 0 4番地

小林

長野県松本市大字寿白瀬淵 6 8 1 番地 8 3

藤 かけ

7.補正の内容 明細書の沖書(内容に重更なし) 下記のページについてポールペン斟部分を別 紙のとおり訂正します。

- (1) 第1ページ~第6ページ
- (前) 第8ページ
- (iii) 第10ページ
- (V) 第12ページ~第14ページ
- W) 第19ページ~第20ページ

特問 昭51-1439 (7) 手 続 補 正 曹(方式)

昭和49年 9月18日

特許庁長官 斎 藤 英 雄 邸

特許庁審査官



- 1 事件の表示 昭和49年特顯第 43676 号
- 2 発明の名称

芳香族アミドカルポン酸の製法

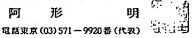
3 補正をする者 特許出願人 長野県松本市芳川区野湖105番地 キツセイ薬品工業株式会社

> 代表者 神沢邦雄

4 代理人

東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル

(7182)弁理士 明



昭和49年 8月10日。 5 補正命令の日付

(発送日:昭和49年8月27日)許庁 明細書の発明の名称の棚、特許請求の 2.0.19 6 補正の対象 範囲の欄および発明の詳細な説明の欄。

1. 発明の名称

・芳香族アミドカルポン酸の製法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 ·

$$(X)_{n} = \begin{bmatrix} R_{3} & R_{4} \\ 1 & 1 \\ C - C - CONH \\ 1 & 1 \\ R_{1} & R_{2} \end{bmatrix}$$
 OY (I)

(式中のR1とR2はそれぞれ水索原子をたは低級 アルキル基であり、R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はそれぞれ水衆原子 または低級アルキル基であるか、あるいは両者で 化学結合を形成するものであり、×はハロゲン原 子、水酸菇、低級アシルオキシ菇、直鎖状または 分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級ア ルコキシまたは低級アルケニルオキシ菇あるいは 環状アルキル基であり、Yは水器原子またはアル カリ金属であり、 n は容または 1 ~ 3 の整数であ り、×が2個の低級アルキル、低級アルケニル、 低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ菇で ある場合は両者が結合して原を形成することがで きる)

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式 Z-アルキレン- COOR。 (1)

(式中の Z は酸残基であり、アルキレンは直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、 R<sub>5</sub> は水宏原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキンル基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエス テルとを反応させ、所望に応じその生成物を塩に 変えることを特徴とする一般式

$$(X)_{n} = \begin{bmatrix} R_{3} & R_{4} \\ 1 & 1 \\ C & C & CONH \\ 1 & 1 \\ R_{1} & R_{2} \end{bmatrix}$$

(式中の R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,R<sub>5</sub>,X,n およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ )

で表わされる芳香族アミドカルポン酸またはそ のエステルまたはその塩の製造方法。

または分枝状のアルキレン基であり、R<sub>5</sub> は水素原子または炭化水素基、置換炭化水素基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基である)

で表わされる脂肪族カルポン酸またはそのエステルとを反応させ、次いで常法に従いカルポキシル基の保護基を脱離させ、さらに所望に応じその 生成物を塩に変えることを特徴とする

### 一般式

$$(X)_{n} = \begin{bmatrix} R_{3} & R_{4} \\ I & I \\ C - C - CONH \\ I & I \\ R_{1} & R_{2} \end{bmatrix}$$

$$(\Pi')$$

$$(0-7n + VV - COOH)$$

(式中の R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,X,n およびアルキレン は前記と同じ意味をもつ )

で表わされる芳香族アミドカルポン酸またはそ の塩の製造方法。

#### 3 発明の詳細な説明

本発明は楽理作用を有する新規な芳香族アミド カルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。

で表わされる芳香族アミド誘導体と、一般式 z - アルキレン - COOR<sub>5</sub> (II) (式中の Z は酸残茜であり、アルキレンは直鎖状

これまで抗原抗体反応により惹起されるケミカルメジェーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジンジウムクロモグリケートが知られているが、このもの経口投与では全く薬効が期待できないため、その利用分野に制限があつた。したがつて経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬品の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明により得られる新規な芳香族アミドカルボン酸誘導体は経口投与によりアレルギー性疾患を治療しりる有用な化合物である。

本発明の目的化合物は、一般式

$$(X)_{n} = \begin{bmatrix} R_{3} & R_{4} \\ 1 & 1 \\ C & -C - CONH \\ 1 & 1 \\ R_{1} & R_{2} \end{bmatrix}$$
 (III)

(式中の $R_1$ と $R_2$  はそれぞれ水素原子または低級 アルキル基、 $R_3$ と $R_4$  はそれぞれ水素原子または 低級アルキル基であるか、あるいは両者で化学結合 を形成するものであり、 $R_5$  は水素原子または炭化 水光基、置換炭化水光基および環状エーテル基の中から選ばれるカルボキシル基の保護基であり、
X はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ悲、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルクニルオキシ あるいは 環状アルキル基であり、 X が 2 個の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルウニル、低級アルウニル、低級アルウニル、低級アルウニル、低級アルウニル、低級アルキシまを示す場合は両者が結合して限を 形成してもよく、アルキレンは直鎖状または分枝 状のアルキレン基である)

で表わされる芳香族アミドカルボン酸、そのエステルまたはその塩であり、これらはいずれも文献未載の新規化合物である。

本発明に従えば、

#### 一般式

$$(x)_{n} = \begin{cases} R_{3} & R_{4} \\ 1 & 1 \\ C & C - C - CONH \\ R_{1} & R_{2} \end{cases}$$
 OY (I)

- 6 -

ロゲン化水素酸、スルホン酸、硫酸などのような酸の残据で置換されたアルカン酸またはそのエステルが用いられるが、これらはいずれも既知の化合物であり、既知方法により製造することができる。ハロゲン化水素酸残基としては、塩素、臭素、ヨウ素などがあるが、特にヨウ素が好ましい。また、スルホン酸残基としては、ペンゼンスルホン酸やパラトルエンスルホン酸の残基がある。

前記一般式(II)の中のR5 としては、メチル基、エチル基、プロピル基のような低級アルキル基、ペンジル基のようなアラルキル基、トリクロルエチル基のような環状エーテル基をあげることができる。これらの基は、縮合反応完了後所望ならば常法に従いたとえば加水分解または愛元することにより容易に除去することができる。このような酸残基で置換されるアルカン酸の例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、カプロン酸などがあり、酸残基の健後位置はω位置だけでなく任意の位置でよい。

で表わされる脂肪族カルボン酸またはそのエステルとを反応させ、所望に応じ常法を用いてカルボキンル基の保護基を脱離させ、またその生成物を塩に変えることにより、目的化合物を得ることができる。

本発明において出発原料として用いられる前記 一般式(I)の芳香族アミド誘導体は新規化合物で あり、たとえば一般式

$$(x)_{n} = \begin{cases} R_{3} & R_{4} \\ I & I \\ C - C - COOH \\ I & I \\ R_{1} & R_{2} \end{cases}$$

(式中のR<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>,R<sub>4</sub>,X および n は前記と同じ 意味をもつ)

で表わされる芳香族カルボン酸またはその反応 性官能的誘導体と、一般式

<del>-</del> 8 -

物を酸、塩基で処理し、必要あればエスチル悲な 常法に従つて除去し、塩酸で酸性とし析出した結 晶をロ取し適当な有機溶媒から再結晶し目的物を 得る。

本発明方法においては、一般式(1)で表わされる出発原料中のYが水素原子であるものの代りに、Yがアルカリ金属のものすなわちフエノラートを用いることができる。このフェノラートは反応中に生成させてもよい。

本発明の目的化合物の中のヒドロケイ皮酸誘導 体、すなわち一般式

(式中のR<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>5</sub>, X , n およびアルキレンは 前記と同じ意味をもつ )

で表わされる化合物を製造する場合は、対応する 出発原料を用いて直接に製造してもよいし、また 最初に対応するケイ皮酸誘導体、すなわち一般式

$$(x)_n$$
 $C = C - CONH$ 
 $R_1 R_2$ 
 $O - 7n + Vy - COOR_5$ 

(式中R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>5</sub>, X, n およびアルキレンは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる化合物を製造し、次いでとれを還元 してもよい。

得られた化合物(II)のカルボキン基は常法に従い医薬品として許容できる塩とすることができる。たとえば、化合物(II)のアルコール溶液にこれと当量のカセイソーダの水溶液を加え適当な時間加温することにより、容易にナトリウム塩とすることができる。また、一般式(II)のエステルを出発原料として用いるときはその加水分解の操作により塩をつくることができる。

本発明によつて得られる芳香族アミド誘導体は 抗原抗体反応によつて惹起される効果に対して特 別の作用を有している。 すなわち、アレルギーに 起因する疾患の治療薬として広く使用することが できる。

このようにして得た2-(3',4'-ジメトキシンンナモイルアミノ)フエノキシ酢酸をアルコール溶液に溶解し、これと当盤の水酸化ナトリウムを加え30分間加温する。減圧下で濃縮し、残留物にエタノールを加え溶解しこれにエーテルを加え、析出する結晶を口取し2-(3',4'-ジメト・キンシンナモイルアミノ)フエノキシ酢酸のナトリウム塩を得る。

#### 实施例3

前記参考例で得た化合物を原料として用い、前記名実施例と同様の操作により、以下の化合物を 製造することができた。

特別 昭51― 1 4 3 9 (10)

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明 する。なお、各実施例中における生成物の融点は いずれも未補正である。

#### 参考例

ジオキサン100mlとピリジン10mlとの混合物中に、3,4-ジメトキシケイ皮酸クロリド2.3 gと3-アミノフエノール1.1 gとを加え、2時間加熱環流させる。次いで反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を少量のエタノールに窓かして氷水中に注ぎ、塩酸により酸性にすると、結晶が析出してくる。これを口別し、エタノールと水の混合物より再結晶させることにより、融点211~214℃のN-(3-ヒドロキシフエニル)-3′,4′-ジメトキシケイ皮酸アミド1.8 gを得た。同じようにして、対応する出発原料を用い次の化合物を製造することができた。

$$(X)_{n} \xrightarrow{\frac{2^{\prime}}{4^{\prime}}} \begin{bmatrix} R_{3} & R_{4} \\ I & I \\ C & C & C & CONH \\ I & I \\ 6R_{1} & R_{2} \end{bmatrix} \xrightarrow{\delta} \begin{bmatrix} 2 \\ 4 \\ 6R_{1} & R_{2} \end{bmatrix}$$

-14-

	×	R,	R,	R <sub>3</sub> ,R	₹4	アルキレン	結合位置	融 点(で)	再結晶溶媒
2	3'-OM e , 4'-OM e	—:	<u>-</u> -		台	-CH <sub>2</sub> -	3	160~165	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	Me	н	結	合	#	4	165~168	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-O-n-Pr	н	н	結	合	"	2	96~ 99	含水アルコール
1	4'-i-Pr	Н	н		合	<i>n</i> .	2	148~152	含水アルコール
	4′ -M e	н	н	н,	н	"	4	188~189	含水アルコール
	2′-C I	н	Н	結	合	"	2	182~187	含水アルコール
2	3141-メチレンジオキシ	н	Me	結	—- 合	"	4	167~170	含水アルコール
1		Н	н	耤	—— 合	<i>"</i>	4	224~226	含水アルコール
2	3:4'-トリメチレン	н	Н	結	合	"	4	190~195	含水アルコール
. 2	3'-OMe,4'-OMe	н	н	н,	н	"	.2	117~120	含水アルコール
3	2、4、5′-トリメトキシ	н	Н	結	合	"	4	213~218	含水アルコール
1	4'-OCH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub>	н	Н	結	台	"	4 ·	197~199	含水アルコール
1	4'-OCH2CH=CH2	н	н	結	合	"	4	213~216	含水アルコール
2	3'-CH2CH=CH2, 4'-OMe	Н	н	結	合	//	4	197~201	含水アルコール
2	3'-CH2C(Me)=CH2, 4'-OMe	н	Н	結	合	"	4	157~160.	含水アルコール
0		н	н	結	台	"	4	185~190	含水アルコール。
1	4'-C1	Me	н	結	合	"	4	215~217	含水アルコール
1	4'-OM e	Мe	н	結	合	n	4	177~179	含水アルコール
· 2	4'-OCOCH3 , 3'-OMe	н	н	結	合		3	95~ 97	含水アルコール
2	3' - OM e , 4' - OM e	н	н	結	合	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	4	185~190	含水アルニール
1	4'-Me	Н	н	結	台	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	4	173~176	含水アルコール
2	3'-OMe, 4'-OMe	Н	Н	結	合	- CH ( CH 3 )-	3	198~203	含水アルコール
2	3'-OM e , 4'-OH	Н	Н	结	台	-CH <sub>2</sub> -	3	103~106	含水アルコール

手続補正書

Ħ 2 打削點

昭和49年 特許廟 第43676号

2. 発明の名称.

芳香族アミドカルポン酸の製法

3. 福正をする者

事件との関係 特許出願人

所 長野県松本市芳川区野湖105番地

キッセイ薬品工業株式会社 Æ

代表者 神 沢 邦 雄

4. 代

〒 104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土鼠ビル5階

司:-明·--升厚士 阿 形 亚 路 (571)9920番量

5. 福正命令の日付

自

6. 福正により増加する発明の数

7. 加正の対象

願事の前記以外の発明者の關

-20-

8, 補正の内容

発明者中飯塚欣二および小林通洋の住所を錯誤 により誤つて移転前の住所 を記載いたしましたの で、それぞれの住民票によりこれを証し、別紙訂 正願書のとおり訂正いたしますので、お認め下さい いますようお願いいたします。

9. 添付書類の目録

特願昭49-43675号の手続補正母に添付し 住 民 票(写) た分を援用する。

(2) 訂正顯書

1 通

# 特 許 願(4)(特許法第38条ただし) 6 前記以外の発明者

昭和49年 4 月 18日

特許庁長官斎藤英雄 殿

特許詡求の範囲に記載された発明の数 2. 発 明 考

長野県東第年郡 年銀科大字横山 436 帯地の1

張 由 辨堂郎 (ほか7名)

4. 代 理

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土星ビル5階

<sup>弁理士</sup> 阿 形 . 明

准 話 (571) 9 9 2 0 母

5. 添付書類の目録

明細費	1 通
图	1 通
願斟副本	1 通
委 任 状	1 通
41.600余本等点	1;a

2178118

住居表示変更届

昭和50年0月2日

特許庁長官 斎 藤 英 雄 殿

1、事件の表示

昭和49年 特許廟 第43676号

2. 発明の名称

芳香族アミドカルポン酸の製法

3. 住居表示を変更した者

・事件との関係 発明者

旧住居表示 長野県東第摩郡本郷村大字横川 436番地の1

新住居表示 長野県松本市大字横伯 4 3 6 番地の 1

氏 名 强 前 辭兰郎

4. 手続をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 艮野県松本市券川区東海口田 番地

氏 名 キッセイ薬品 在監探式会社 代表者 神 吳 前 雄 段野県岡谷市後10番地の4

张 宏 華 巍

受知界名古臺市昭和区山花町19番地大菜准6号

饭碗款兰

長野界松末市男台2丁目9番2号

声曲道雄

長野県松本市大字島立1,712番地

光 学 華 馨

長野県塩尻市大字広丘吉田 2,525番地

上条哲塑

艮野県松本市完町3丁目8番10号電信花

小林 诵 崖

長野県松本市大字寿白瀬淵 681 番地83

在 藤 施 生

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

□ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.